

## اثرات تعاملی دو شیوه تمرین اجباری و اختیاری و مکمل نانوکورکومین بر مسمومیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین در سالمندی القا شده به وسیله دی گالاکتوز

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۰۸ ویرایش: ۱۳۹۵/۱۱/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۱۱/۳۰

سید کمال سادات حسینی

ولی‌الله دیدی روشن\*

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

**زمینه و هدف:** دوکسوروبیسین، یکی از رایج‌ترین داروهای شیمی‌درمانی است، که با کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها و القای آپوپتوز منجر به سمیت کبدی می‌شود. پژوهش کنونی با هدف بررسی اثرات تعاملی دو شیوه تمرین اجباری و اختیاری و مکمل نانوکورکومین، بر آسیب بافت کبد آزمودنی‌های مدل سالمندی، انجام شد.

**روش بررسی:** این پژوهش تجربی در آزمایشگاه جانوری گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه مازندران در فروردین ۱۳۹۳ انجام شد. ۸۰ سررت نر نژاد ویستار، ۹ هفته به‌صورت روزانه در معرض تزریق ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دی گالاکتوز به‌صورت زیر صفاقی قرار گرفتند و به‌صورت تصادفی به ۱۰ گروه تقسیم شدند. تمرین اجباری نوارگردان به‌صورت پیش‌رونده، ۲۵-۵۴ دقیقه در روز، سرعت ۲۰-۱۵ متر در دقیقه، پنج جلسه در هفته و به‌مدت شش هفته، و تمرین اختیاری چرخ دوار به‌مدت شش هفته بود. دوکسوروبیسین، ۱۵ روز، روزانه ۱ mg/kg به‌صورت زیر صفاقی تزریق شد. نانوکورکومین ۱۴ روز به‌صورت روزانه ۱۰۰ mg/kg به‌صورت گاواژ خوراندن شد. سطوح سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و فاکتور محرک آپوپتوز (AIF) به‌روش الایزا اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** اجرای تمرینات اجباری و اختیاری به‌همراه نانوکورکومین، به‌ترتیب منجر به کاهش و افزایش غیرمعنادار SOD، در مقایسه با اجرای این تمرینات به‌تنهایی، شد ( $P=0/99$  و  $P=0/955$ ). به‌دنبال اجرای این تمرینات به‌همراه نانوکورکومین، AIF، کاهش غیر معنادار نسبت به اجرای این تمرینات به‌تنهایی داشت ( $P=0/99$  و  $P=0/99$ ).

**نتیجه‌گیری:** هر چند اجرای این تمرینات به‌همراه نانوکورکومین تا حدودی منجر به تعدیل اثرات جانبی ناشی از دوکسوروبیسین می‌شود، لیکن این سطح از مداخلات جهت حفاظت در مقابل سمیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین، کافی نیست.

**کلمات کلیدی:** دوکسوروبیسین، کبد، ورزش، کورکومین، نانوذرات.

\* نویسنده مسئول: بابلسر، خیابان پاسداران، دانشگاه، مازندران  
تلفن: ۰۱۱-۲۵۳۳۰۹۱-۹۵  
E-mail: vdadiroshan@yahoo.com

### مقدمه

می‌شود، آنتراسایکلین بسیار مؤثری به‌نام دوکسوروبیسین (Doxorubicin) با نام تجاری آدریامایسین است. این دارو به‌تنهایی و یا در ترکیب با سایر داروها برای درمان تومورهای Neoplasm مختلف تجویز می‌شود.<sup>۱</sup> لیکن، تولید گونه‌های فعال اکسیژنی (Reactive oxygen species) و القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده (Apoptosis) در اندام‌های سالم بدن به‌ویژه کبد در طی درمان با دوکسوروبیسین، استفاده از این داروی با اهمیت را در مداخلات

طی چند دهه اخیر، شیمی‌درمانی به‌عنوان یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان سرطان، بخش وسیعی از مداخلات درمانی را به خود اختصاص داده است. اما متأسفانه اثرات جانبی داروهای مورد استفاده در این روش، موفقیت درمان و کاربرد بالینی آن‌را محدود ساخته است.<sup>۱</sup> یکی از داروهایی که بیشتر در شیمی‌درمانی استفاده

است.<sup>۱۴</sup> به منظور رفع این مشکل خوشبختانه در این زمینه نیز تلاش‌هایی صورت گرفته است و در این میان کاربرد نانو ذرات در زمینه رسانش داروهای مختلف، به‌ویژه کورکومین، به سبب افزایش زیست ماندگاری (Bioavailability) دارو و امکان هدفمند نمودن آن، به‌تازگی توجه پژوهشگران را به خود جلب نموده است. چراکه نشان داده شده است استفاده از نانوذرات زیست تخریب پذیر، جهت انتقال داروهای نامحلول در آب، مانند کورکومین، موجب افزایش پایداری و انحلال آبی دارو در بدن می‌شود.<sup>۱۵</sup> نتایج حاکی از آن است که نانوکورکومین به‌عنوان یک حامل مناسب بیشتر از کورکومین بر کاهش اثرات سمیت برخی داروها، تأثیرگذار است.<sup>۱۶</sup>

با وجود داده‌های گفته‌شده، اثر حفاظتی و همزمان تمرینات منظم استقامتی و چرخ‌دوار اختیاری همراه با مکمل نانوکورکومین، به‌عنوان یک راهبرد کمک درمانی پیش و در طول درمان با دوکسوروبیسین در آزمودنی‌های مدل سالمندی، دیدگاه تازه‌ای است که تاکنون مورد توجه پژوهشگران قرار نگرفته است. از طرفی، گزارش شده است که تزریق طولانی‌مدت محلول دی گالاکتوز (D-galactose)، موجب آسیب اکسیداتیو، از دست دادن حافظه و به‌طور کلی یک فرایند شبیه به سالمندی طبیعی در موش‌های صحرایی می‌شود. بر این اساس از جوندگانی که تحت تزریق طولانی‌مدت دی گالاکتوز قرار گرفته‌اند، به‌عنوان یک مدل سالمندی حیوانات، برای پژوهش‌های ضد پیری استفاده می‌شود.<sup>۱۷</sup>

با عنایت به موارد گفته‌شده، پژوهش کنونی با هدف بررسی اثرات دو روش تمرینی اجباری نوارگردان استقامتی و چرخ‌دوار اختیاری به‌همراه مکمل نانوکورکومین، پیش و حین درمان با دوکسوروبیسین، بر سطوح فاکتور محرک آپوپتوز (Apoptosis inducing factor) به‌عنوان یک فاکتور آپوپتوزی و سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase) به‌عنوان یک آنزیم ضد اکسایشی در بافت کبد آزمودنی‌های مدل سالمندی، انجام شد.

## روش بررسی

پژوهش کنونی به‌صورت تجربی در آزمایشگاه جانوری و فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران در سال ۱۳۹۳ انجام گرفت. این پژوهش، بر روی ۸۰ سر

درمانی محدود و با مشکلات زیادی روبه‌رو کرده است.<sup>۳</sup> این در حالی است که برخی یافته‌ها نشان می‌دهند که احتمال ابتلا به سرطان همراه با افزایش سن به‌صورت تصاعدی افزایش می‌یابد.<sup>۴</sup> در حقیقت، شیوع سرطان مانند سایر بیماری‌های انحطاطی وابسته به سن، در بین سالمندان افزایش چشمگیری یافته است. از آنجایی‌که فرآیند سالمندی همراه با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژنی و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول است، به‌نظر می‌رسد که بیماران سالمند مبتلا به سرطان در معرض خطر بیشتر عوارض داروهای ضد توموری به‌ویژه دوکسوروبیسین قرار دارند.<sup>۵</sup>

ازاین‌رو، با توجه به آثار زیان‌بار ناشی از درمان به‌وسیله دوکسوروبیسین به‌ویژه در جمعیت سالمندان، نیاز به اقدامات تشخیصی، پیشگیرانه و درمانی در این زمینه بیش از پیش به چشم می‌خورد.

در این راستا تاکنون پژوهشگران جهت شناسایی، پیشگیری و درمان سمیت‌های سلولی ناشی از درمان به‌وسیله دوکسوروبیسین، پژوهش‌های بسیاری انجام داده‌اند. نتایج حاصل از این پژوهش‌ها به‌طور کلی دو راهبرد استفاده از تمرینات ورزشی و دارو درمانی را جهت حل این مشکل پیشنهاد کرده‌اند.<sup>۶-۱۱</sup> یافته‌های پژوهشی نشان‌دهنده اثرات مثبت مدل‌های مختلف تمرینی از جمله تمرینات اجباری (استقامتی) و همچنین تمرینات اختیاری (چرخ‌دوار) در مقابل مسمومیت ناشی از دوکسوروبیسین است.<sup>۶-۸</sup>

از سوی دیگر، نتایج سایر پژوهش‌ها استفاده از برخی داروها و مکمل‌های آنتی‌اکسیداتیو و در نهایت گیاهان دارویی را برای گسترده شدن رویکردهای درمانی داروهای ضد سرطان، پیشنهاد کرده‌اند.<sup>۹-۱۱</sup> در همین راستا، نتایج نشان می‌دهد که کورکومین به‌عنوان یکی از این مکمل‌های گیاهی، می‌تواند به‌عنوان یک تنظیم‌کننده، به‌منظور افزایش موفقیت و اثرگذاری درمان‌های رایج در بیماران مبتلا به سرطان و همچنین بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۱۲</sup> همچنین اثرات مثبت این داروی گیاهی در ترکیب با دوکسوروبیسین در چند رده سلول سرطانی، موجب شده است که پژوهشگران آن‌را به‌عنوان یک مکمل مناسب در کنار درمان با دوکسوروبیسین، پیشنهاد کنند.<sup>۱۳</sup> لیکن، آب گریز بودن (نامحلول بودن)، جذب و توزیع بافتی پایین در کنار فعالیت کم و متابولیسم سریع و غیر فعال بودن محصولات حاصل در بدن، تجویز کورکومین را به‌عنوان یک دارو با مشکل و محدودیت روبه‌رو کرده

استفاده شد. بدین صورت که روزانه  $100 \text{ mg/kg}$  وزن بدن محلول دی گالاکتوز به صورت درون صفاقی و به مدت ۹ هفته تزریق شد.<sup>۱۷</sup> برنامه‌های تمرینی از هفته چهارم مدلسازی سالمندی شروع شده و به صورت همزمان با روند مدلسازی سالمندی تا پایان هفته نهم ادامه یافت. پیش از اجرای برنامه تمرینی نوارگردان استقامتی، به منظور آشنایی آزمودنی‌ها با نحوه انجام تمرین بر روی نوارگردان، برنامه آشناسازی به صورت پنج جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵-۸ متر در دقیقه، بدون شیب و به مدت پنج تا ۱۰ دقیقه انجام شد. سپس برنامه تمرینی اصلی پژوهش شامل دویدن روی نوارگردان بدون شیب ویژه‌ی جوانان انجام شد. این برنامه تمرینی که شامل دویدن روی نوارگردان با مدت فزاینده و با رعایت اصل اضافه بار از ۲۵ دقیقه به ۵۴ دقیقه و سرعت تمرین نیز از ۱۵ به ۲۰ متر در دقیقه است؛ به صورت پنج جلسه در هفته و در مجموع به مدت شش هفته اجرا شد.<sup>۷</sup>

برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت سه دقیقه با سرعت هفت متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت موردنظر در هر دقیقه، دو متر در دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب انجام شد. تمرین اختیاری چرخ‌دوار نیز شامل شش هفته بود که به روش تمرین اختیاری بر روی چرخ‌دوار اجرا شد. بدین صورت که گروه‌های تمرینی در قفس‌های مجهز به چرخ‌دوار (ساخت دانشکده تربیت بدنی دانشگاه مازندران) به صورت انفرادی نگهداری شدند و به طور آزادانه به چرخ‌دوار دسترسی داشتند. این دستگاه مجهز به یک شمارش‌گر بوده که مسافت پیموده شده را ثبت می‌نماید. مسافت طی شده توسط هر یک از آزمودنی‌ها (در مدت ۲۴ ساعت)، رأس ساعت مقرر (صبح هر روز) توسط پژوهشگر یادداشت می‌شد.

سپس، از هفته پنجم برنامه تمرینی که همزمان با هفته هشتم مدلسازی سالمندی بود، آزمودنی‌ها در گروه‌های دوکسوروبیسین، به مدت ۱۵ روز و همزمان با مدلسازی سالمندی و برنامه‌های تمرینات ورزشی، در معرض پروتکل تزریق درون صفاقی داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید (Doxorubicin hydrochloride) ساخت شرکت فایزر استرالیا (Pfizer (Pert) Pty Limited 15 Brodie Hall Drive, Bentley

موش صحرائی نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن اولیه  $250 \text{ g}$ ، تهیه شده از مرکز انستیتو پاستور آمل انجام شد. آزمودنی‌ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید، وزن‌کشی شده و با اختلاف وزنی  $10 \text{ g}$  به طور تصادفی در قفس‌های چهار تایی به صورت مقدماتی دسته‌بندی شدند. از آنجایی که انتقال حیوانات باعث القای استرس به آن‌ها و در نتیجه تأثیر بر نتایج آزمایش می‌شود، حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه جانوری دانشگاه مازندران، ابتدا به مدت دو هفته تحت شرایط جدید نگهداری شدند و سپس با توجه به هدف پژوهش، مدلسازی سالمندی بر روی تمامی آن‌ها اجرا شد. در مرحله دوم، برای دسته‌بندی در قالب گروه‌های مختلف پژوهش کنونی، به صورت تصادفی از هر قفس با مقادیر وزنی نزدیک به هم (اختلاف وزنی  $10 \text{ g}$ )، یک آزمودنی انتخاب شده و به طور تصادفی در گروه‌های مربوطه تقسیم شدند.

بر این اساس آزمودنی‌ها به طور تصادفی در قالب ۱۰ گروه شامل کنترل+ سالین (C+S)، کنترل+ دوکسوروبیسین (C+D)، نانوکورکومین+ سالین (NaCu+S)، نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین (NaCu+D)، تمرین نوارگردان+ سالین (TM+S)، تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین (TM+D)، تمرین چرخ‌دوار+ سالین (WR+S)، تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین (WR+D)، تمرین نوارگردان+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین (TM+NaCu+D)، تمرین چرخ‌دوار+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین (WR+NaCu+D)، تقسیم شدند. هر گروه شامل هشت سر موش بود، که به صورت چهار سر موش در هر قفس پلی‌کربنات شفاف و در محیطی با دمای  $20^\circ \text{C}$  تا  $24^\circ \text{C}$ ، رطوبت ۴۵ تا ۵۵٪ و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند.

در طی دوره پژوهش، آزمودنی‌ها از غذای استاندارد پلت ساخت شرکت بهپرور استفاده کردند که به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار گرفت. همچنین آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های  $500 \text{ ml}$  ویژه حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آزمودنی‌ها قرار داده شد. کلیه اصول اخلاقی پژوهش کنونی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب گروه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران، انجام گرفت.

برای ایجاد مدل سالمندی، از دی گالاکتوز (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA، محلول در سالین (سدیم کلراید  $0.9\%$ ))

دیسموتاز و فاکتور محرک آپوپتوز از روش الیزا، با استفاده از کیت‌های ساخت شرکت ZellBio آلمان و با توجه به دستورکار شرکت سازنده استفاده شد.

پس از جمع‌آوری داده‌های خام، از آمار توصیفی برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی استفاده شد. از Kolmogorov-Smirnov test نیز برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش از آزمون تحلیل One-way ANOVA و برای مقایسه بین گروه‌های مختلف از Tukey's test استفاده شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از SPSS software, version 21 (IBM از SPSS, Armonk, NY, USA) و در سطح معناداری  $P \leq 0.05$  انجام شد.

## یافته‌ها

یافته‌های مربوط به مقادیر میانگین و انحراف معیار سطوح سوپراکسید دیسموتاز و فاکتور محرک آپوپتوز بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش کنونی در جدول ۱ و نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. همچنین میانگین مسافت‌های ثبت‌شده در طول دوره تمرین اختیاری چرخ‌دوار به ترتیب  $692/1 \pm 129/89$  m برای گروه تمرین چرخ‌دوار+ سالین،  $2208/4 \pm 587/4$  m برای گروه تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین و  $1957/9 \pm 751/5$  m برای گروه تمرین چرخ‌دوار+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین بود. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، میانگین مقادیر سوپراکسید دیسموتاز در گروه کنترل+ دوکسوروبیسین، کاهش غیرمعناداری به میزان  $1/161$ ٪، نسبت به گروه کنترل+ سالین داشته است ( $P=0/913$ ). همچنین دریافت مکمل نانوکورکومین در گروه نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین، نیز منجر به افزایش غیرمعنادار به ترتیب  $6/3$  و  $30/32$  درصدی سطوح سوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه‌های کنترل+ دوکسوروبیسین و نانوکورکومین+ سالین شده است (به ترتیب  $P=0/99$  و  $P=0/343$ ).

از سوی دیگر، اجرای شش هفته تمرین اجباری نوارگردان استقامتی در گروه تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین، منجر به افزایش غیرمعنادار سطوح سوپراکسید دیسموتاز به ترتیب به میزان  $2/94$  و  $0/01$ ٪ نسبت به گروه‌های کنترل+ دوکسوروبیسین و تمرین

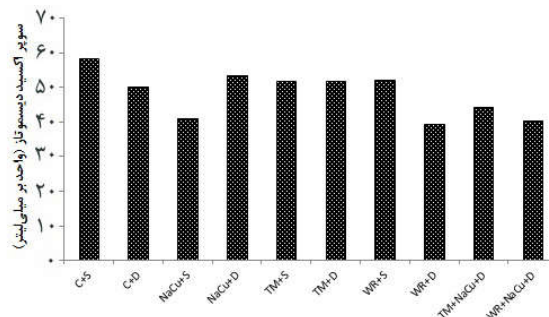
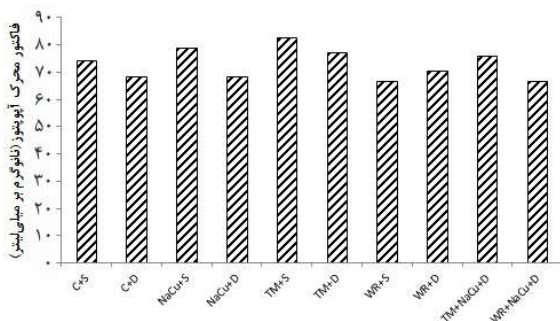
(WA 6102 Australia. SIN10566P. MAL20000753A) با یک دوز جمعی  $15 \text{ mg/kg}$  وزن بدن، به‌صورت روزانه  $1 \text{ mg/kg}$  وزن بدن قرار گرفتند.<sup>۱۷</sup> جهت تهیه دوز موردنظر دوکسوروبیسین با توجه به دستورکار سازنده دارو، دوکسوروبیسین با محلول سدیم کلراید  $0/9$ ٪، ترکیب شد ( $0/50$ ٪ دوکسوروبیسین،  $0/50$ ٪ سدیم کلراید  $0/9$ ٪) و در نهایت به ازای هر  $100 \text{ g}$  وزن آزمودنی، یک واحد انسولینی از محلول حاصل، تزریق شد. همچنین جهت یکسان‌سازی شرایط همه آزمودنی‌ها و با در نظر گرفتن اثرات استرسی احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت‌کننده دارو، به آزمودنی‌ها در گروه‌های سالین، یک واحد انسولینی سالین (سدیم کلراید  $0/9$ ٪) به ازای هر  $100 \text{ g}$  وزن بدنشان به‌صورت زیر صفاقی تزریق شد.

مرحله بعد تهیه و مکمل‌گیری نانوکوکومین شامل دو هفته بود، که همزمان با دو هفته آخر برنامه تمرینی، تزریق دوکسوروبیسین و مدلسازی سالمندی به اجرا در آمد. در این مرحله گروه‌های دریافت‌کننده نانوکوکومین، به مدت ۱۴ روز مکمل نانوکوکومین Nanomicellar curcumin soft gels (SinaCurcumin®, Exir Nano Sina, Tehran, Iran) را به‌صورت روزانه و با دوز  $100 \text{ mg/kg}$  وزن بدن به‌صورت گاوآژ دریافت کردند.<sup>۱۶</sup> جهت تهیه محلول نانوکوکومین ابتدا  $1 \text{ g}$  نانوکوکومین به‌وسیله ترازو وزن شد و در ظرف مدرج قرار گرفت. سپس،  $10 \text{ ml}$  آب مقطر به آن اضافه شد. در نهایت به ازای هر  $100 \text{ g}$  وزن آزمودنی، یک واحد انسولینی به‌صورت گاوآژ خوراندن شد.

در پایان، تمام گروه‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق در شرایط یکسان، استاندارد و در حالت استراحت و ناشتا، با کتامین و زایلازین با نسبت دو به پنج بی‌هوش و سپس بافت کبد از ناحیه ناف جدا و پس از شستشو بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و تا زمان هموژنیزه شدن در دمای  $80^\circ \text{C}$  - ذخیره‌سازی شد. جهت سنجش سطوح سوپراکسید دیسموتاز و فاکتور محرک آپوپتوز بافت کبد، ابتدا بافت کبد با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس  $0/1 \text{ g}$  ( $100 \text{ mg}$ ) از پودر ساخته شده با  $1 \text{ ml}$  بافر فسفات سالین حاوی  $8 \text{ g NaCl}$ ،  $0/201 \text{ g KCl}$ ،  $1/419 \text{ g Na}_2\text{HPO}_4$ ،  $0/244 \text{ g KH}_2\text{PO}_4$  و  $800 \text{ ml}$  آب مقطر ( $\text{PH}=7/4$ ) هموژنیزه شد و سپس محلول به‌دست‌آمده از آن به مدت پنج دقیقه با سرعت  $5000$  دور در دقیقه در دمای  $8^\circ \text{C}$  - $2^\circ \text{C}$ ، سانتریفیوژ شد و برای سنجش شاخص‌های موردنظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای تعیین سطوح سوپراکسید

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار مقادیر سوپراکسید دیسموتاز و فاکتور محرک آپوپتوز بافت کبد در گروه‌های مختلف

| متغیرها | سوپراکسید دیسموتاز (U/ml) | فاکتور محرک آپوپتوز (ng/ml) | گروه‌ها                                     |
|---------|---------------------------|-----------------------------|---|
|         | ۵۸/۳۷±۱۳/۰۸               | ۷۴/۲۱±۹/۶۵                  | کنترل+ سالین                                |
|         | ۵۰/۲۸±۸/۱۳                | ۶۸/۳۸±۸/۲۳                  | کنترل+ دوکسوروبیسین                         |
|         | ۴۱/۰۳±۵/۰۵                | ۷۸/۸۳±۱۸/۰۲                 | نانوکورکومین + سالین                        |
|         | ۵۳/۴۷±۵/۰۵                | ۶۷/۵۲±۵/۰۹                  | نانوکورکومین + دوکسوروبیسین                 |
|         | ۵۱/۷۳±۹/۰۸                | ۸۲/۷۵±۱۱/۰۳                 | تمرین نوارگردان+ سالین                      |
|         | ۵۱/۷۸±۵/۰۳                | ۷۶/۹۷±۱۰/۰۷                 | تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین               |
|         | ۵۲/۱۰±۱۴/۰۶               | ۶۶/۷۶±۶/۹۵                  | تمرین چرخ‌دوار+ سالین                       |
|         | ۳۹/۲۷±۲/۷۸                | ۷۰/۴۵±۷/۲۴                  | تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین                |
|         | ۴۴/۳۸±۸/۰۱                | ۷۵/۷۷±۴/۰۴                  | تمرین نوارگردان+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین |
|         | ۴۰/۳۰±۴/۰۲                | ۶۶/۵۸±۵/۰۷                  | تمرین چرخ‌دوار+نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین   |



نمودار ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح سوپراکسید دیسموتاز بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش کنونی  
 C+S (کنترل+ سالین)، C+D (کنترل+ دوکسوروبیسین)، NaCu+S (نانوکورکومین+ سالین)، NaCu+D (نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین)، TM+S (تمرین نوارگردان+ سالین)، TM+D (تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین)، WR+S (تمرین چرخ‌دوار+ سالین)، WR+D (تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین)، TM+NaCu+D (تمرین نوارگردان+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین)، WR+NaCu+D (تمرین چرخ‌دوار+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین).

نمودار ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح سوپراکسید دیسموتاز بافت کبد در گروه‌های مختلف پژوهش کنونی  
 C+S (کنترل+ سالین)، C+D (کنترل+ دوکسوروبیسین)، NaCu+S (نانوکورکومین+ سالین)، NaCu+D (نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین)، TM+S (تمرین نوارگردان+ سالین)، TM+D (تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین)، WR+S (تمرین چرخ‌دوار+ سالین)، WR+D (تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین)، TM+NaCu+D (تمرین نوارگردان+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین)، WR+NaCu+D (تمرین چرخ‌دوار+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین).

به ترتیب به میزان ۳۲/۷ و ۲۸/۱، داشت (به ترتیب  $P=۰/۲۹۳$  و  $P=۰/۵۴۵$ ).

سطوح این فاکتور در گروه تمرین نوارگردان+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین، کاهش غیرمعناداری نسبت به گروه‌های تمرین

نوارگردان+ سالین شد (به ترتیب  $P=۰/۹۹$  و  $P=۰/۹۹$ ). همچنین سطوح سوپراکسید دیسموتاز متعاقب شش هفته تمرین اختیاری در گروه تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین، کاهش غیرمعناداری نسبت به گروه‌های تمرین چرخ‌دوار+ سالین و کنترل+ دوکسوروبیسین

غیرمعنادار به ترتیب به میزان ۵/۸۱ و ۲/۹۱٪ داشته است (به ترتیب  $P=0/99$  و  $P=0/99$ ).

## بحث

بر اساس یافته‌های پژوهش کنونی، تزریق جمعی دوکسوروبیسین، منجر به بر هم خوردن تعادل سیستم اکسیداتی-آنتی‌اکسیداتی بافت کبد می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد که مداخلات صورت گرفته مانند مکمل‌دهی نانوکورکومین و شش هفته تمرین اجباری نوارگردان استقامتی، هر کدام به تنهایی می‌توانند تا حدودی، اثرات منفی دوکسوروبیسین بر تعادل سیستم اکسیداتی-آنتی‌اکسیداتی و مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی غیر وابسته به کاسپاز بافت کبد را از طریق افزایش اندک سطوح سوپراکسید دیسموتاز و کاهش اندک سطوح فاکتور محرک آپوپتوز، تعدیل نمایند. این در حالی است که شش هفته تمرینات اختیاری چرخ‌دوار به تنهایی نمی‌تواند چنین انتظاراتی را برآورده کند. سایر یافته‌ها نشان داد که اجرای همزمان تمرینات اجباری نوارگردان استقامتی به همراه مکمل نانوکورکومین اثر مثبتی بر سطوح آنزیم ضد اکسایشی سوپراکسید دیسموتاز ندارد، لیکن تا حدودی منجر به کاهش سطوح عامل آپوپتوزی فاکتور محرک آپوپتوز، می‌شود. همچنین، اجرای تمرینات اختیاری چرخ‌دوار در کنار مکمل‌گیری نانوکورکومین منجر به افزایش اندک سطوح سوپراکسید دیسموتاز و کاهش سطوح فاکتور محرک آپوپتوز، نسبت به اعمال هر کدام از این مداخلات به تنهایی شده است.

تاکنون راهبردهای زیادی در مقابل عوارض کبدی مرتبط با درمان به وسیله دوکسوروبیسین، ارایه شده است. یکی از این راهبردها، اجرای تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی است، که به عنوان یک راهکار غیردارویی در برابر آسیب کبدی توصیه شده است.<sup>۷</sup> پژوهش‌های اخیر، سودمندی اثرات پیش‌گیرانه تمرینات استقامتی حاد، طولانی‌مدت، میان‌مدت و کوتاه‌مدت را بر سمیت کبدی ناشی از درمان درمان با دوکسوروبیسین گزارش نموده‌اند.<sup>۱۸،۱۹</sup> این نتایج تا حدودی همسو با نتایج پژوهش کنونی است. از طرفی، یافته‌ها نشان می‌دهند که اجرای تمرینات اختیاری چرخ‌دوار اثر مثبت و معناداری بر سمیت ایجاد شده به وسیله دوکسوروبیسین ندارد، که با نتایج سایر

نوارگردان+ دوکسوروبیسین و نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین به ترتیب به میزان ۱۶/۶۷ و ۲۰/۴۸٪ داشت (به ترتیب  $P=0/955$  و  $P=0/817$ ). یافته‌ها در رابطه با سطوح سوپراکسید دیسموتاز در گروه تمرین چرخ‌دوار+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین نشان می‌دهد که سطوح این فاکتور نسبت به گروه تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین، افزایش اندک و غیرمعناداری به میزان ۲/۶۲٪ و نسبت به گروه نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین کاهش غیرمعناداری به میزان ۳۲/۶۸٪ داشته است (به ترتیب  $P=0/256$  و  $P=0/99$ ).

داده‌های به دست آمده مربوط به سطوح فاکتور محرک آپوپتوز نشان می‌دهند که القای دوکسوروبیسین در گروه کنترل+ دوکسوروبیسین منجر به کاهش غیرمعنادار ۸/۵٪ در سطوح فاکتور محرک آپوپتوز بافت کبد نسبت به گروه کنترل+ سالین شد ( $P=0/99$ ). دریافت مکمل نانوکورکومین در گروه نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین، منجر به کاهش غیرمعنادار سطوح فاکتور محرک آپوپتوز نسبت به گروه‌های نانوکورکومین+ سالین به میزان ۱۵٪ شد ( $P=0/908$ ).

اجرای شش هفته تمرین اجباری نوارگردان استقامتی در گروه تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین، منجر به کاهش غیرمعنادار سطوح فاکتور محرک آپوپتوز به میزان ۷/۵۱٪ نسبت به گروه تمرین نوارگردان+ سالین و افزایش غیرمعناداری به میزان ۱۲/۵۶٪ نسبت به گروه کنترل+ دوکسوروبیسین شد (به ترتیب  $P=0/978$  و  $P=0/99$ ). همچنین اجرای شش هفته تمرین اختیاری در گروه تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین، منجر به افزایش غیرمعنادار ۵/۵ و ۳٪ سطوح فاکتور محرک آپوپتوز به ترتیب نسبت به گروه‌های تمرین چرخ‌دوار+ سالین و کنترل+ دوکسوروبیسین شده است (به ترتیب  $P=0/99$  و  $P=0/99$ ). سطوح فاکتور محرک آپوپتوز در گروه تمرین نوارگردان+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین، کاهش اندک و غیرمعناداری نسبت به گروه تمرین نوارگردان+ دوکسوروبیسین به میزان ۱/۶٪ ( $P=0/99$ )، و افزایشی غیرمعنادار نسبت به گروه‌های کنترل+ دوکسوروبیسین و نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین به ترتیب به میزان ۱۰/۸ و ۱۰/۶٪ داشت (به ترتیب  $P=0/994$  و  $P=0/995$ ). سطوح فاکتور محرک آپوپتوز در گروه تمرین چرخ‌دوار+ نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین نسبت به گروه تمرین چرخ‌دوار+ دوکسوروبیسین و گروه نانوکورکومین+ دوکسوروبیسین کاهش

مشکل را مرتفع نمایند.<sup>۲۲</sup> یکی از انواع سامانه‌های نانو که در پژوهش‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است، میسل‌ها هستند، که تاکنون توانایی آن‌ها در مورد تهیه سامانه دارورسانی بسیاری از داروها بررسی شده است. تهیه به نسبت ساده‌تر و غیر وابسته به دستگاه، انعطاف‌پذیری در طراحی پلیمرهای دوگانه دوست با در نظر گرفتن ویژگی‌های دارو و نحوه عملکرد سامانه دارورسانی از جمله ویژگی‌های این سامانه‌ها است. این سامانه‌ها سبب افزایش حضور دارو در محل اثر و همچنین افزایش حلالیت داروهای دارای حلالیت آبی پایین می‌گردند.<sup>۲۳</sup> با عنایت به نتایج پژوهش‌های پیشین، در پژوهش کنونی از نانو میسل‌های حاوی کورکومین ساخت شرکت اکسیر نانو سینا ایران، استفاده شده است. این میسل‌ها انبوه‌هایی از مولکول‌های سورفکتانت بوده که دارای سر آب دوست و انتهای آبگریز بوده و قادر به محلول‌سازی کورکومین هستند. نتایج پژوهش کنونی در تأیید نتایج پیشین و همسو با آن‌ها، نشان داد که استفاده از مکمل نانوکورکومین می‌تواند تا حدودی منجر به افزایش اندک سطوح سوپراکسید دیسموتاز و کاهش اندک سطوح فاکتور محرک آپوپتوز، شود.

از طرفی، عدم معناداری مقادیر گفته شده، هم در رابطه با اثر تمرینات نوارگردان استقامتی و هم مکمل‌گیری نانوکورکومین، امری قابل توجه است، که در این زمینه می‌توان چنین تبیین کرد که این مسئله با مقدار مکمل‌گیری نانوکورکومین، شدت، مدت و فواصل استراحتی تمرین و از همه مهمتر، با پدیده سالمندی مرتبط است. چرا که در پژوهش کنونی جهت القای سالمندی به آزمودنی‌ها، از دی گالاکتوز محلول در سالیان به مدت ۹ هفته، به صورت روزانه استفاده شد. نشان داده شده است که تزریق طولانی‌مدت این محلول، منجر به یک فرایند شبیه به سالمندی طبیعی، به احتمال از طریق افزایش آسیب اکسیداتیو سلولی، می‌شود.<sup>۱۷</sup> پیش از این نیز نشان داده شده است، افزایش سن موجب افزایش قرارگیری در معرض عوامل محیطی که منجر به ایجاد استرس اکسایشی شده و در نتیجه موجب آسیب به DNA و تنظیم افزایشی پاسخ‌های التهابی می‌شود. افزون بر این، پیری سلولی (Cellular senescence) و افزایش سطوح سایتوکین‌هایی نظیر IL-6، به همراه روند سالمندی در بروز التهاب شرکت می‌کند، که این مسئله خطر پیشرفت سرطان را از طریق مسیر NF- $\kappa$ B و Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) افزایش می‌دهد.<sup>۲۴</sup>

پژوهشگران متناقض است. هرچند بر اساس دانش کنونی ما، داده‌های پژوهشی راجع به اثرات تمرین ورزشی چرخ دوار اختیاری بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین بر بافت کبد، بسیار اندک است.<sup>۶</sup>

با این وجود در ارتباط با پاسخ آنزیم‌های ضد اکسایشی نسبت به فعالیت‌های بدنی، پژوهش‌های پیشین چنین فرضیه‌ای را مطرح کرده‌اند؛ که به احتمال همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری‌هایی در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول‌ها رخ می‌دهد که آثار نامطلوب آن را خنثی می‌کند.<sup>۱۹</sup> هر چند که مسیر سیگنالینگ این وقایع تا حدودی ناشناخته باقی مانده است. با این وجود برخی معتقدند که در سیستم جذب اکسیژن، سوپراکسید دیسموتاز به عنوان آنزیمی کلیدی، در اولین مرحله حذف رادیکال‌های آزاد نقش دارد. افزایش مصرف اکسیژن به بیش از بیست برابر حالت استراحتی و بالا رفتن جریان اکسیژن به داخل زنجیره‌ی انتقال الکترون در زمان فعالیت بدنی، موجب رهاسازی رادیکال سوپراکسید از این زنجیره می‌شود. در این زمان آنزیم سوپراکسید دیسموتاز این رادیکال را به رادیکال ( $H_2O_2$ ) آزاد ضعیف‌تری به نام پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند. برای این عمل سوپراکسید دیسموتاز سیتوپلاسمی نیز در دسترس است. هیدروژن پراکسیدهای تولید شده را سیستم آنزیمی گلوکوتایون پراکسیداز، شامل گلوکوتایون و دو آنزیم دیگر، احیا خواهد کرد.<sup>۱۹، ۲۰</sup> از این رو به نظر می‌رسد که اجرای تمرینات ورزشی به احتمال از طریق تنظیم مثبت آنزیم‌های ضد اکسایشی از عوارض ناشی از درمان به وسیله دوکسوروبیسین، جلوگیری می‌کند.

از سوی دیگر، پژوهشگران راهبرد استفاده از مکمل‌های گیاهی همراه با شیمی‌درمانی را توصیه کرده‌اند. پژوهش‌ها نشان دادند که مصرف کورکومین موجب کاهش عوارض سوء شیمی‌درمانی به ویژه عوارض جانبی ناشی از درمان به وسیله دوکسوروبیسین می‌شود.<sup>۲۱، ۲۰</sup> با این وجود، مشکلات فارماکوکینتیک کورکومین نظیر جذب خوراکی و فراهم زیستی خیلی پایین در کنار غلظت پلاسمایی خیلی ناچیز (در حد نانوگرم یا نانومولار) و دفع سریع از طریق بافت‌هایی مانند موکوس معده و کبد (پیش از ورود به جریان خون عمومی)، به عنوان یک مانع چالش برانگیز در راستای استفاده دارویی از آن محسوب می‌شود. از این رو، پژوهشگران سعی کرده‌اند که با استفاده از حامل‌های پلیمری و غیر پلیمری سامانه‌های دارویی در ابعاد نانو، این

در مقابل اثرات منفی دوکسوروبیسین بر بافت کبد بررسی کرده باشد، جهت مقایسه با نتایج پژوهش کنونی یافت نشد. با این وجود، اثرات اندک و غیرمعنادار این مداخلات قابل اغماض نیست، از این رو پیشنهاد می‌شود جهت حصول نتایج واضح‌تر، در پژوهش‌های آتی تغییراتی در مقدار مکمل‌گیری، طول دوره تمرینی و شدت وارده بر چرخ‌گردان اعمال شود. همچنین، از آنجا که شواهد پژوهشی اندکی در ارتباط با اثرات توأم این مداخلات بر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین در بافت کبد وجود دارد، پیشنهاد می‌شود که جهت حصول نتایج واضح‌تر پژوهش‌های بیشتری در این زمینه با استفاده از دوزها و دوره‌های مختلف مکمل درمانی در کنار تمرینات ورزشی با طول دوره تمرین و شدت متفاوت، انجام شود.

در یک جمع‌بندی کلی، نتایج پژوهش کنونی نشان می‌دهد که اجرای شش هفته تمرین اجباری نوارگردان استقامتی و مکمل‌گیری نانوکورکومین هر کدام به تنهایی تا حدودی قادر به کاهش اثرات منفی دوکسوروبیسین بر بافت کبد هستند. همچنین اجرای هر دو مدل تمرینی اجباری نوارگردان استقامتی و چرخ‌دوار اجباری به همراه مکمل نانوکورکومین، می‌تواند تا حدودی اثرات منفی دوکسوروبیسین بر تعادل سیستم اکسیداتی-آنتی‌اکسیداتی و مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی غیر وابسته به کاسپاز در بافت کبد را تعدیل نمایند. لیکن به نظر می‌رسد که این حجم از مداخلات جهت پیشگیری و محافظت از بافت کبد در برابر اثرات سمی دوکسوروبیسین، کافی نیست.

سپاسگزاری: این پژوهش بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "اثرات پیشگیرانه دو روش تمرینی با و بدون مکمل‌دهی نانوکورکومین بر سطوح فاکتور محرک آپوپتوز و سوپراکسید دیسموتاز بافت کبد در سمیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین در موش‌های مدل سالمندی" در مقطع کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش در سال ۱۳۹۵ و کد رهگیری ۱۲۳۸۳۰۴ است، که با حمایت دانشگاه مازندران اجرا شده است.

مهمترین هدف پژوهش کنونی، بررسی اثرات احتمالی هر دو شیوه تمرین اجباری نوارگردان استقامتی و چرخ‌دوار اجباری در ترکیب با نانوکورکومین بر سطوح سوپراکسید دیسموتاز و فاکتور محرک آپوپتوز بود. در این زمینه یافته‌ها نشان داد که ترکیب تمرینات اجباری نوارگردان استقامتی با مکمل نانوکورکومین منجر به کاهش سطوح آنزیم ضد اکسایشی سوپراکسید دیسموتاز و کاهش سطوح عامل آپوپتوزی فاکتور محرک آپوپتوز، می‌شود. این نتایج تا حدودی همسو با نتایج پژوهش‌های پیشین است که نشان می‌دهند، تمرین منظم استقامتی یکی از عوامل محافظت‌کننده در کاهش اختلال در میتوکندری و آپوپتوز غیر وابسته به کاسپاز در آزمودنی‌های سالمند است.<sup>۲۵</sup> هر چند، کاهش سطوح آنزیم ضد اکسایشی سوپراکسید دیسموتاز، نشان‌دهنده افزایش اندک استرس اکسایشی ناشی از اجرای این تمرینات است، و به نظر می‌رسد تقویت سیستم آنتی‌اکسیداتی آزمودنی‌های سالمند پژوهش کنونی، مستلزم زمان بیشتری باشد. از این رو، پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی، تغییراتی در مدت، شدت و نسبت زمان‌های فعالیت به استراحت، در برنامه تمرین اجباری نوارگردان استقامتی اعمال شود. از سوی دیگر، اجرای تمرینات اجباری چرخ‌دوار به همراه مکمل‌گیری نانوکورکومین منجر به افزایش اندک سطوح سوپراکسید دیسموتاز و کاهش سطوح فاکتور محرک آپوپتوز، شده است.

این یافته، نشان‌دهنده این است که استفاده از مکمل نانوکورکومین در کنار تمرینات اجباری، نسبت به انجام تمرینات اجباری به تنهایی، اثرات بهتر و بیشتری بر پیگیری و کاهش عوارض ناشی از درمان به‌وسیله دوکسوروبیسین دارد.

سایر مطالعات نیز تمرینات اجباری چرخ‌دوار را به دلیل تناسب شدت و حجم تمرین با شرایط بدنی آزمودنی‌های تحت درمان پیشنهاد کرده‌اند.<sup>۲۶</sup> اما بر اساس داده‌های کنونی، تاکنون پژوهشی مشابه که اثرات این نوع تمرین در کنار مکمل‌گیری نانوکورکومین را

## References

- Minghua Li, Zhi-Gang X. Ion channels as targets for cancer therapy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011;3(2):156-66.
- Ascensão A, Oliveira PJ, Magalhães J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment--role of mitochondria in cardioprotection. *Int J Cardiol* 2012;156(1):4-10.
- Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs* 2016;27(1):17-23.
- Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol* 2013;75:685-705.



5. Fu C, Wang T, Wang Y, Chen X, Jiao J, Ma F, et al. Metabonomics study of the protective effects of green tea polyphenols on aging rats induced by d-galactose. *J Pharm Biomed Anal* 2011;55(5):1067-74.
6. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *J Physiol Biochem* 2015;71(4):669-78.
7. Zolfaghazadeh F, Roshan VD. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by Doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(5):2931-6.
8. Ascensão A, Lumini-Oliveira J, Machado NG, Ferreira RM, Gonçalves IO, Moreira AC, et al. Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(1):37-49.
9. Kelishomi RB, Ejtemaemehr S, Tavangar SM, Rahimian R, Mobarakeh JI, Dehpour AR. Morphine is protective against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Toxicology* 2008;243(1-2):96-104.
10. Mokni M, Hamlaoui S, Kadri S, Limam F, Amri M, Marzouki L, et al. Efficacy of grape seed and skin extract against doxorubicin-induced oxidative stress in rat liver. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(6):1971-8.
11. Kopalli SR, Won YJ, Hwang SY, Cha KM, Kim SY, Han CK, et al. Korean red ginseng protects against doxorubicin-induced testicular damage: An experimental study in rats. *J Funct Foods* 2016;20:96-107.
12. Sadzuka Y, Nagamine M, Toyooka T, Ibuki Y, Sonobe T. Beneficial effects of curcumin on antitumor activity and adverse reactions of doxorubicin. *Int J Pharm* 2012;432(1-2):42-9.
13. Hosseinzadeh L, Behravan J, Mosaffa F, Bahrami G, Bahrami A, Karimi G. Curcumin potentiates doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells through generation of reactive oxygen species. *Food Chem Toxicol* 2011;49(5):1102-9.
14. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4(6):807-18.
15. Ghalandarlaki N, Alizadeh AM, Ashkani-Esfahani S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:394264.
16. Sankar P, Gopal Telang A, Kalaivanan R, Karunakaran V, Manikam K, Sarkar SN. Effects of nanoparticle-encapsulated curcumin on arsenic-induced liver toxicity in rats. *Environ Toxicol* 2015;30(6):628-37.
17. Lee J, Cho JY, Kim WK. Anti-inflammation effect of Exercise and Korean red ginseng in aging model rats with diet-induced atherosclerosis. *Nutr Res Pract* 2014;8(3):284-91.
18. Jamali N, Dabidi Roshan V, Sadat-Hoseini SK. Hepatic damage and oxidative Stress induced by acute administration various dosages of doxorubicin: pretreatment effect of six weeks regular aerobic exercise. *Urmia Med J* 2016;27(4):310-20.
19. Zolfaghazadeh F, Roshan VD, Hajizadeh Moghaddam A. Pretreatment effect of three and six weeks aerobic exercise on acute doxorubicin-induced hepatic stress. *Modern Olympic* 2015:117-28. [Persian]
20. El-Sayed EM, El-azeem AS, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. Cardioprotective effects of Curcuma longa L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Med Plants Res* 2011;5(17):4049-58.
21. Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-said MG, Aly SS, et al. The role of Curcuma longa against doxorubicin (Adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food* 2009;12(2):394-402.
22. Letchford K, Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;65(3):259-69.
23. Torchilin VP. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharm Res* 2007;24(1):1-16.
24. Rahman I, Bagchi D, editors. Inflammation, Advancing Age and Nutrition. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2014.
25. Courtney SM, Kim JH, Macias BR, Canon CN, Lawler JM. The effects of exercise on caspase-independent mitochondrial proteins in regards to age-related apoptosis. *Int J Exerc Sci Conf Proc* 2009;2(1):37.
26. Hydock DS, Lien CY, Schneider CM, Hayward R. Exercise preconditioning protects against doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:808-17.

## The interactive effects of two forced and voluntary exercise training method and Nanocurcumin supplement on doxorubicin-induced hepatotoxicity in aging induced by D-galactose

Saied Kamal Sadat-Hoseini  
M.Sc. Student  
Valiollah Dabidi Roshan Ph.D.\*

Department of Sport Physiology,  
Faculty of Physical Education and  
Sport Sciences, University of Ma-  
zandaran, Babolsar, Iran.

\* Corresponding author: University of  
Mazandaran (UMZ), Pasdaran St., Ba-  
bolsar, Iran.  
Tel: +98 11 25232091-95  
E-mail: vdabidiroshan@yahoo.com

### Abstract

Received: 29 Sep. 2016 Revised: 06 Feb. 2017 Accepted: 17 Feb. 2017 Available online: 18 Feb. 2017

**Background:** Doxorubicin (DOX) is a commonly used chemotherapeutic agent that causes hepatotoxicity via depletion of anti-oxidants and activation of apoptosis. Present study was aimed to investigate the interactive effects of two forced treadmill running and voluntary wheel running exercise training method and Nanocurcumin supplement on hepatic damage, in aging model subjects.

**Methods:** This experimental research was performed in animals and exercise physiology laboratory of Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Iran, in April, 2014. The statistical population was eighty Wistar male rats that, received a daily injection of D-galactose solution for nine weeks (100 mg/kg body weight per day, i.p.) and then, they randomly assigned to 10 groups. The forced treadmill running protocol was progressively between 25 to 54 min/day at the intensity of 15 to 20 m/min for 5 days per week for six weeks and voluntary wheel running exercise was six weeks. DOX was administrated for 15 days (1 mg/mL/kg body weight per day, i.p.). Nanocurcumin supplement was administrated for 14 days (100 mg/kg body weight per day, orally). Superoxide dismutase and apoptosis inducing factor levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

**Results:** Implementation of two forced treadmill running and voluntary wheel running exercise with Nanocurcumin supplement, respectively led to insignificant decrease and increase in superoxide dismutase levels in comparison with the implementation of this exercise methods alone ( $P=0.955$  and  $P=1.000$ , respectively). Apoptosis Inducing Factor levels following these two training method with Nanocurcumin supplement, has insignificant decrease in comparison with the implementation of this exercise methods alone ( $P=1.000$  and  $P=1.000$ , respectively).

**Conclusion:** Our findings suggest that, however implementation of these training methods with Nanocurcumin supplement, partly mitigates the side effects of doxorubicin, but this level of intervention is not sufficient to protect against doxorubicin-induced hepatotoxicity in aging model rats.

**Keywords:** curcumin, doxorubicin, exercise, liver, nanoparticles.